

## \* 9/ La communication intercellulaire

La cellule qui envoie le signal (1<sup>er</sup> message ou ligand) est dite émettrice, et la cellule qui le reçoit est dite cible = réceptrice. Ce message (molécule de signalisation) est reconnu par des récepteurs spécifiques (protéines ou glycoprotéines) classés en 2 grands types : - les récepteurs intracellulaires - les récepteurs membranaires

- A/ Les molécules de signalisation :
- sont produites par les cellules émettrices
  - la plupart sont libérées par exocytose (ex : ACh, GABA, Noradrénaline, Adrénaline, Vasopressine, Insuline...)
  - certaines quittent les émettrices par diffusion simple (ex : NO, CO, Rétinoïdes, Steroïdes).
  - D'autres sont exposées à la surface (molécules glycosylées, selectines).

### Classification des molécules signal

- \* selon leur nature chimique
  - Molécules liposolubles
    - Acides gras
    - Gaz
    - Steroïdes
  - Molécules hydrosolubles :

aa = glycine, glutamate  
dérivés d'AA : Dopamine, Tyrosine, Adr. NA, (FSH, LH, ACh)  
GABA  
→ acides aminés  
→ dérivés d'acide aminé  
→ protéines, peptides, glycoprotéines, Insuline



- Selon leur fonction :

Neurotransmetteurs : Ach, Adrenaline  
Noradrenaline, Dopamine, Glycine  
Glutamate, GABA...

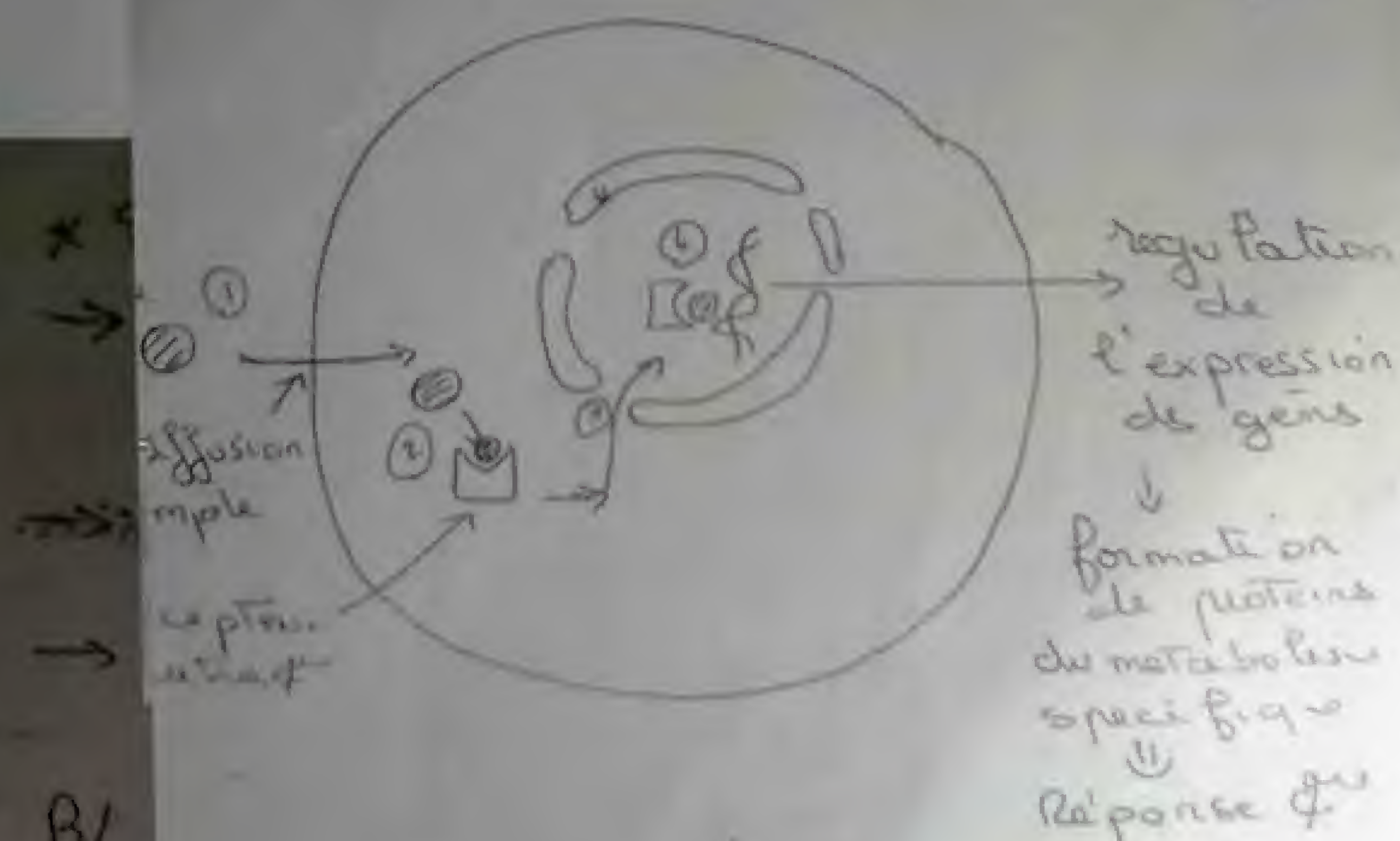
Hormones : Insuline, Glucagon, ACTH  
FSH, LH, TSH.

facteurs de croissance : NGF, EGF, PDG

molécules récepteurs intracell.

Signal trouvé dans le noyau ou dans le  
cytoplasme

sur ligands spécifiques, hormones  
stéroïdes, hormones thyroïdiennes, Vit D.  
molécules (liposolubles) rejoignant  
le cible par diffusion simple





② - Les récepteurs membranaires  
\* sont des protéines ou glycoprotéines  
Transmembranaires.

- \* leurs ligands = signaux hydrosolubles
  - Neurotransmetteurs : Ach, Noradrénaline, GABA, Glycine, Adrénaline, Dopamine
  - hormones : Insuline, Glucagon, Ac H, LH, FSH, TSH.
  - facteurs de croissance : NGF, EGF, PDGF

leur classification :  
→ récepteurs GPCR  
→ récepteurs enzymatiques  
→ récepteurs canaux ioniques  
→ récepteurs à ligand

1/ les GPCR :

ne peuvent donner de réponse au signal qu'en présence de la protéine G  
leur ligands : glucagon, Ach, Adrénaline, Vasopressine, les ions, photons

Structure chimique :

\* les GPCR sont des glycoprotéines à 7 domaines

Transmembranaires

\* extrémité NHz glycosylée extracellulaire de longueur variable.

\* extrémité COOH intracellulaire.



Il diffèrent par la longueur de l'extrémité  $\text{NH}_2$ , (schéma 22) variable selon la taille du ligand

Mode d'activation des protéines G :  
(Schéma 23 p. 84)

La protéine G hétérotrimérique formée de 3 sous-unités différentes  $\alpha, \beta, \gamma$

protéine G  $\rightarrow$  à l'état inactif  $\rightarrow G_\alpha \text{ GDP}$   
 $\rightarrow$  à l'état actif  $\rightarrow G_\alpha \text{ GTP}$

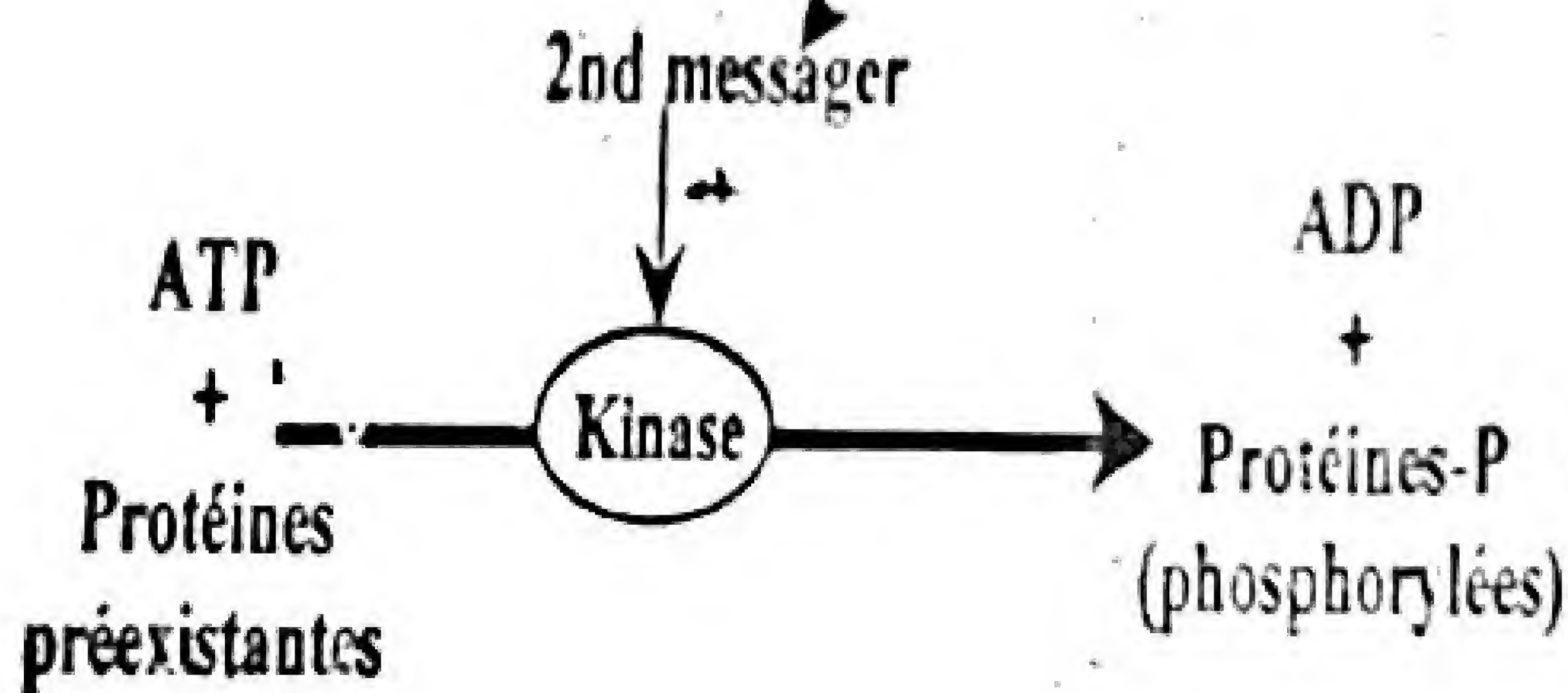
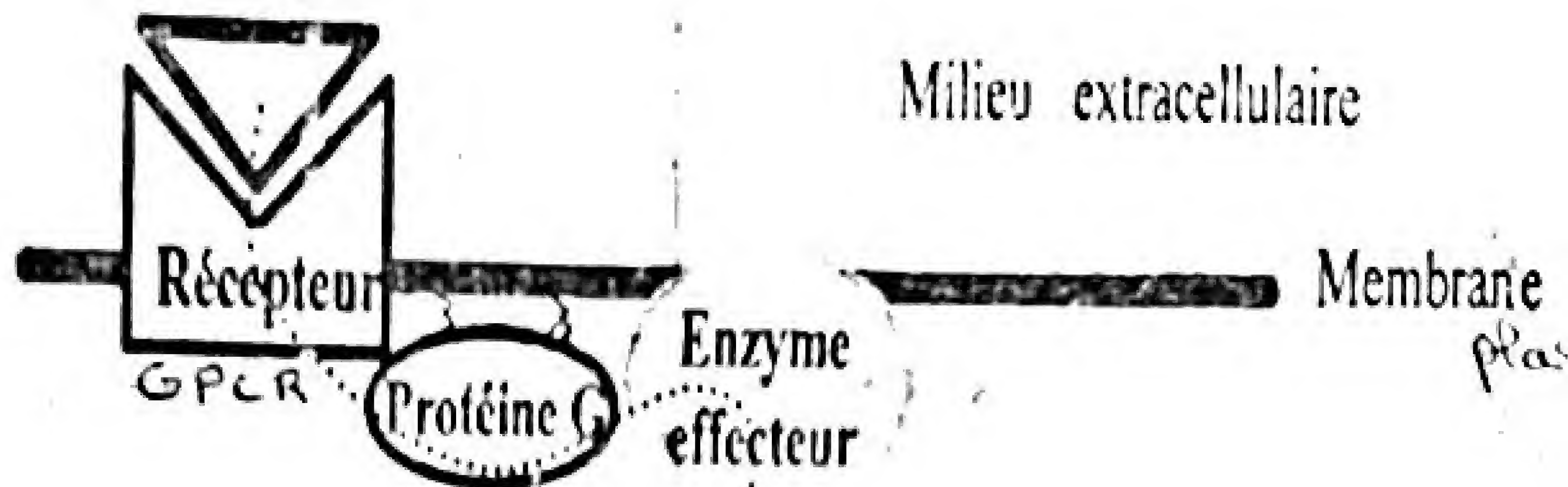
Rq - il existe 3 types de  $G_\alpha$   $\rightarrow G_\alpha \text{ S}$   
 $\rightarrow G_\alpha \text{ q}$   
 $\rightarrow G_\alpha \text{ i}$

$G_\alpha \text{ S}$  (stimulatrice)  $\rightarrow$  stimule l'adényl cyclase.  
 $\rightarrow$  elle est inhibée par la toxine du choléra.

exp. Mode d'activation des GPCR par l'adrénaline au niveau de la cellule musculaire squelettique selon la voie adényl. cyclase (effecteur  $\text{I}^{\text{er}}$ )

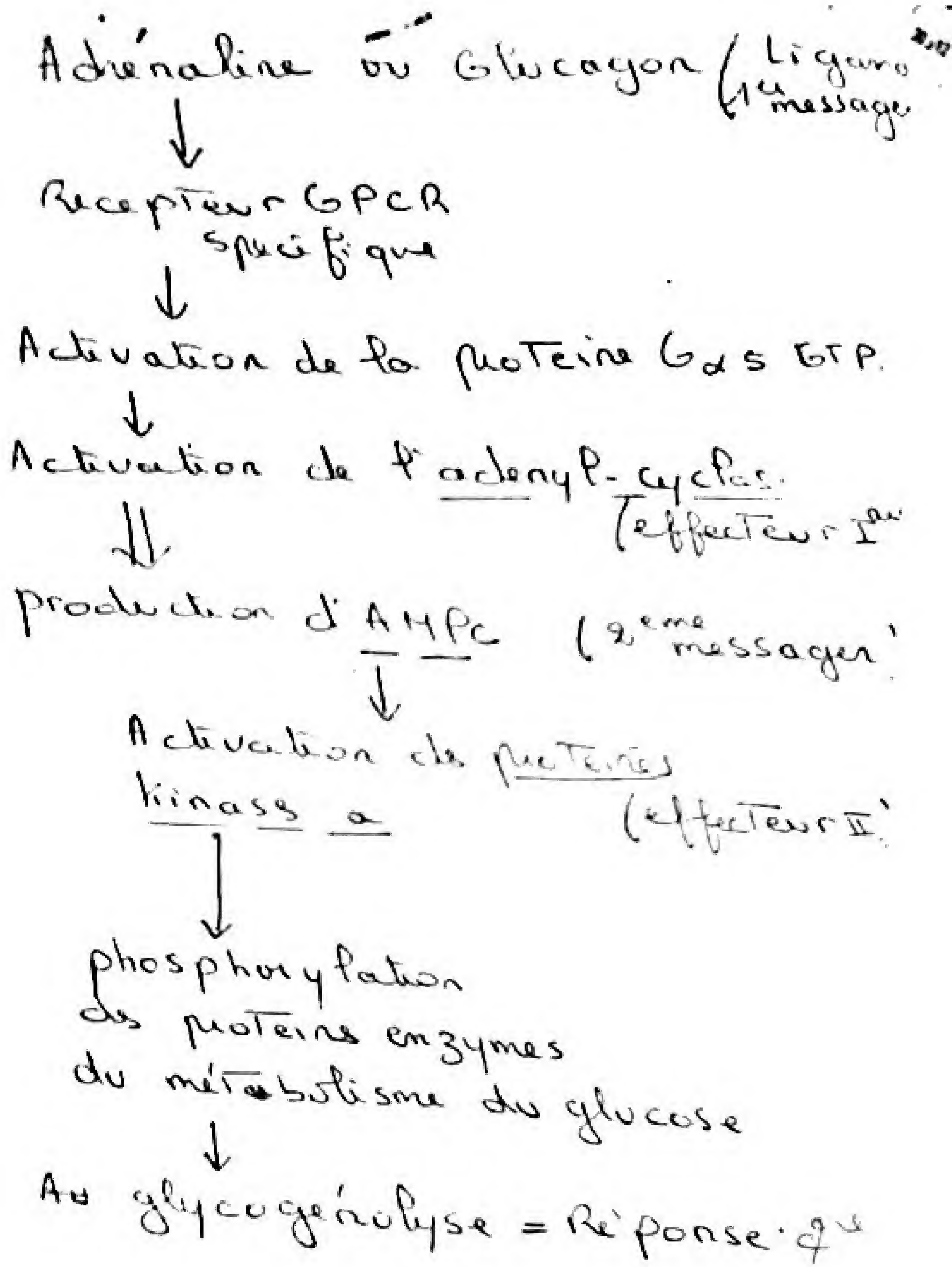
[schéma 24 p. 86]

1<sup>er</sup> messenger = Ligand  
Signal



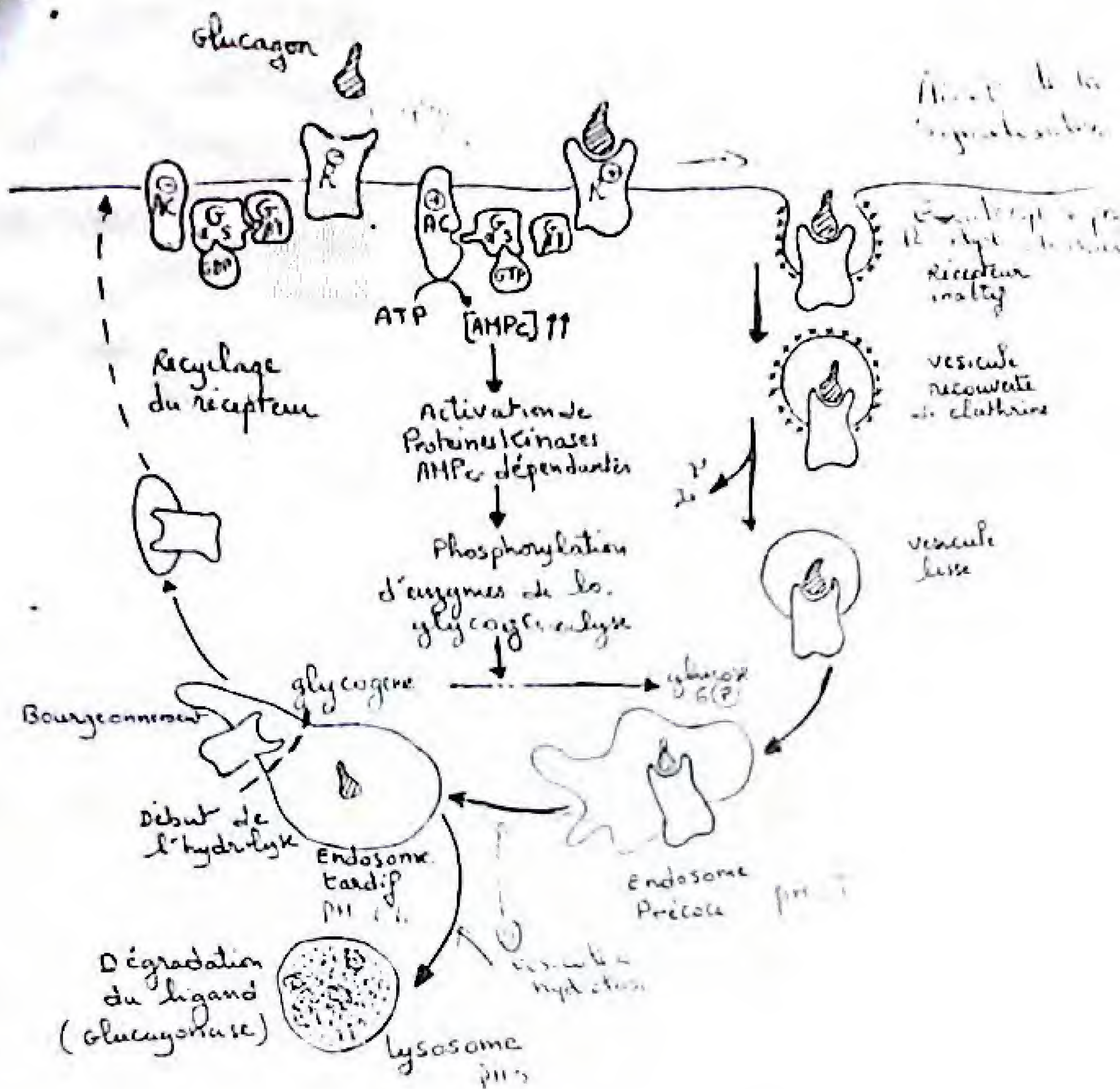
Réponses cellulaires aux stimulations  
des médiateurs extracellulaires





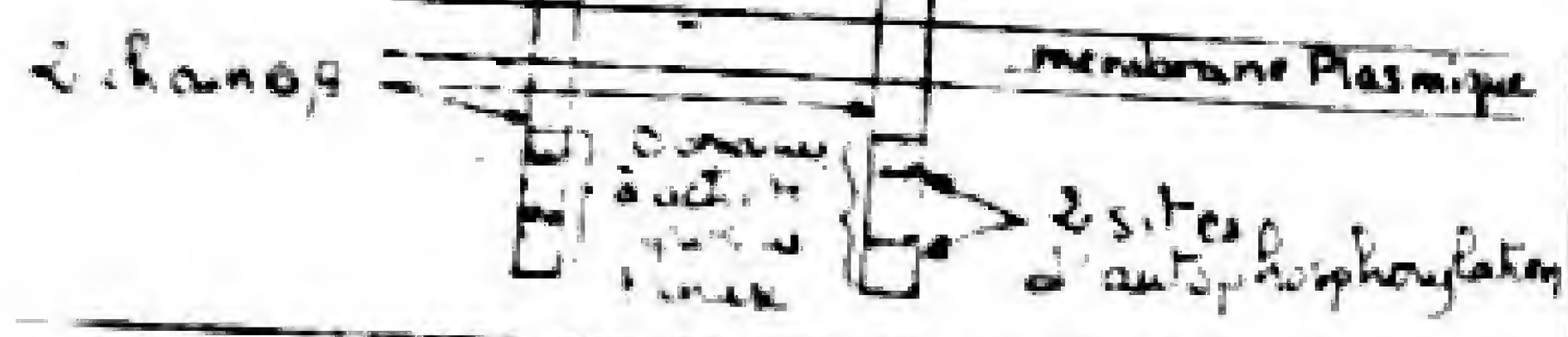
Mode d'activation des  $\alpha$  musculaires  
squelettiques ou  $\alpha$  hépatiques selon la  
voie adényl cyclase





Mode d'activation du récepteur au glucagon  
 (GPCR - Adénylate cyclase dépendant) sur  
 la cellule hépatique  
 Inactivation du complexe récepteur - ligand  
 par internalisation (endocytose)





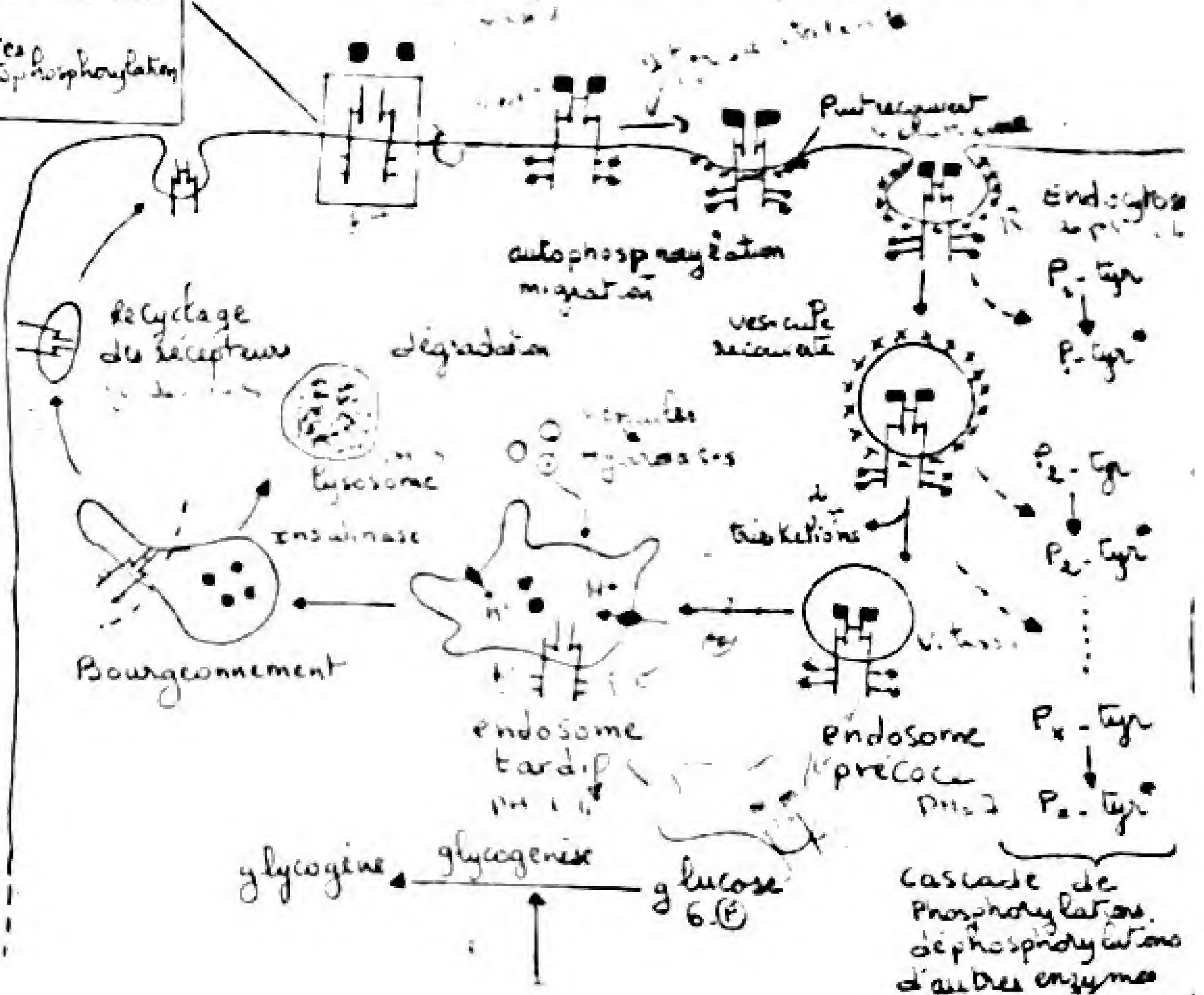
Structure simplifiée du  
récepteur à l'insuline

$\frac{1}{2} \frac{1}{2} \frac{1}{2} :$  *reaches 10000*  
*10000*  
*10000*

P. typ. :  $\alpha$ -globulines protéiques  
ou lipoprotéiques  
à résidu tyrosine

2. Les protéines hyaluroniques  
phosphorylées par le récepteur


Mode d'activation d'un récepteur  
tyrosine-kinase par son ligand  
"Cas du récepteur à l'insuline  
dans la cellule hépatique / 30.11.16"





les récepteurs à activité enzymatique  
ou liés à des enzymes :

le plus étudié sont les récepteurs à  
activité Tyrosine-Kinase.

a. Ligands :  Insuline  
facteurs de croissance :  
PDGF, NGF, EGF...

b. Structure chimique du récepteur de  
l'insuline :

- Glycoprotéine transmembranaire formée de 2  
chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\beta$  reliées du côté extra-  
cellulaire par des liaisons disulfures (S-S) et du côté  
intracellulaire les 2 chaînes  $\alpha$  portent des sites de fixation de  
2 molécules d'insuline.  
Les chaînes  $\beta$  portent du côté intra-cellulaire des  
domaines à activité Tyrosine-Kinase (sites  
d'auto phosphorylation).

c. Mode d'activation :

ex: du récepteur de l'insuline (à 2  
domaines transmembranaires)  
à la surface des cellules hépatiques.

Étapes du mécanisme :

- fixation de 2 insulines sur le récepteur  
enzyme spécifique.
- Autophosphorylation du récepteur.
- Recrutement latéral du complexe  
récepteur - Insuline jusqu'aux points



## ~~Le rôle de clathrine~~

- Immobilisation puis endocytose dans des vésicules à clathrine.
- le récepteur va céder ses groupements phosphate à des protéines cytosoliques, et phosphorylation de leur résidu Tyrosine (protéine du métabolisme du glucose).
- Acidification de l'endosome, et dissociation du complexe récepteur-Insuline.
- Recyclage des récepteurs <sup>si toujours fonctionnels</sup> contenus dans des vésicules vers la M.P. par exocytose, et hydrolyse de l'insuline dans des lysosomes.



Les récepteurs canaux-ioniques ligands.  $\pi$   
dépendants :

Leur ligands : Neurotransmetteurs  $\begin{matrix} \rightarrow \text{Glycine} \\ \rightarrow \text{GABA} \\ \rightarrow \text{Ach} \end{matrix}$

Structure chimique :

Ex : récepteur nicotinique de l'Ach au niveau de la cellule musculaire striée ;

Il possède une structure pentamérique, formée de 5 sous-unités, chaque sous-unité (monomère) est constituée de 4 domaines membranaires (voir schéma)

Mode d'activation :

Mécanisme :

- Le passage de l'influx nerveux vers les terminaisons nerveuses induit la dépolarisation de la Mbr. p. présynaptique.
- Ouverture des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  potentiels dépendants  $\rightarrow$  entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  passivement
- Exocytose des vésicules à Ach et libération de l'Ach dans la fente synaptique.
- Fixation de l'Ach sur son récepteur ligand dépendant au niveau de la Mbr. post. synaptique de la cf musculaire
- Ouverture du canal et entrée de ions  $\text{Na}^+$  (sortie de  $\text{K}^+$  par les canaux  $\text{K}^+$  !)  
 $\rightarrow$  Dépolarisation locale de la Mbr. p. de la cf musculaire
- Ouverture d'autres canaux  $\text{Na}^+$  potentiels dépendants et entrée de  $\text{Na}^+$



Dépolarisation Totale jusqu'aux Tubules

- Sortie des ions  $Ca^{+2}$  du REL vers le cytoplasme  $\Rightarrow$  Contraction

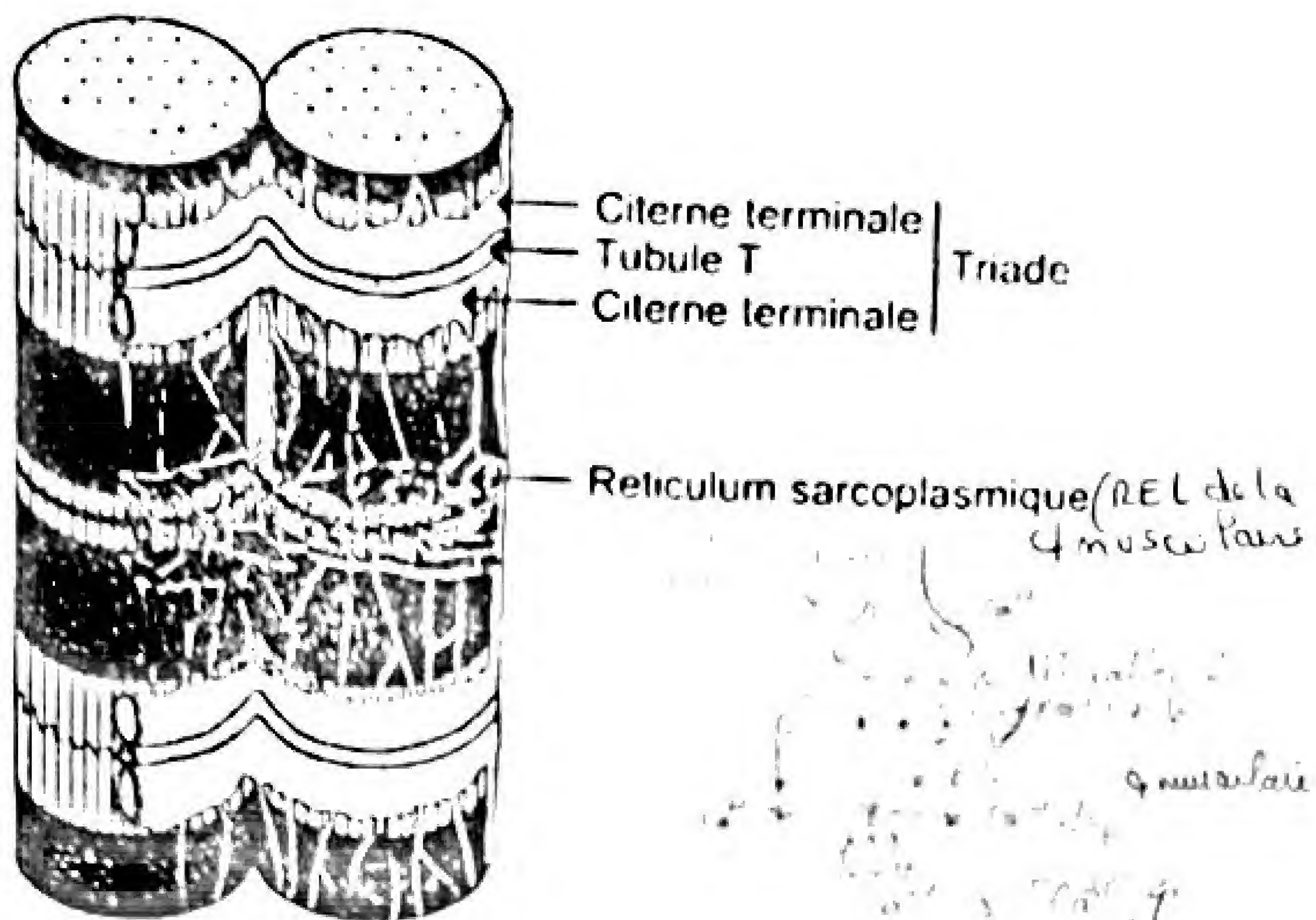
voie Biochimique

Musculaire

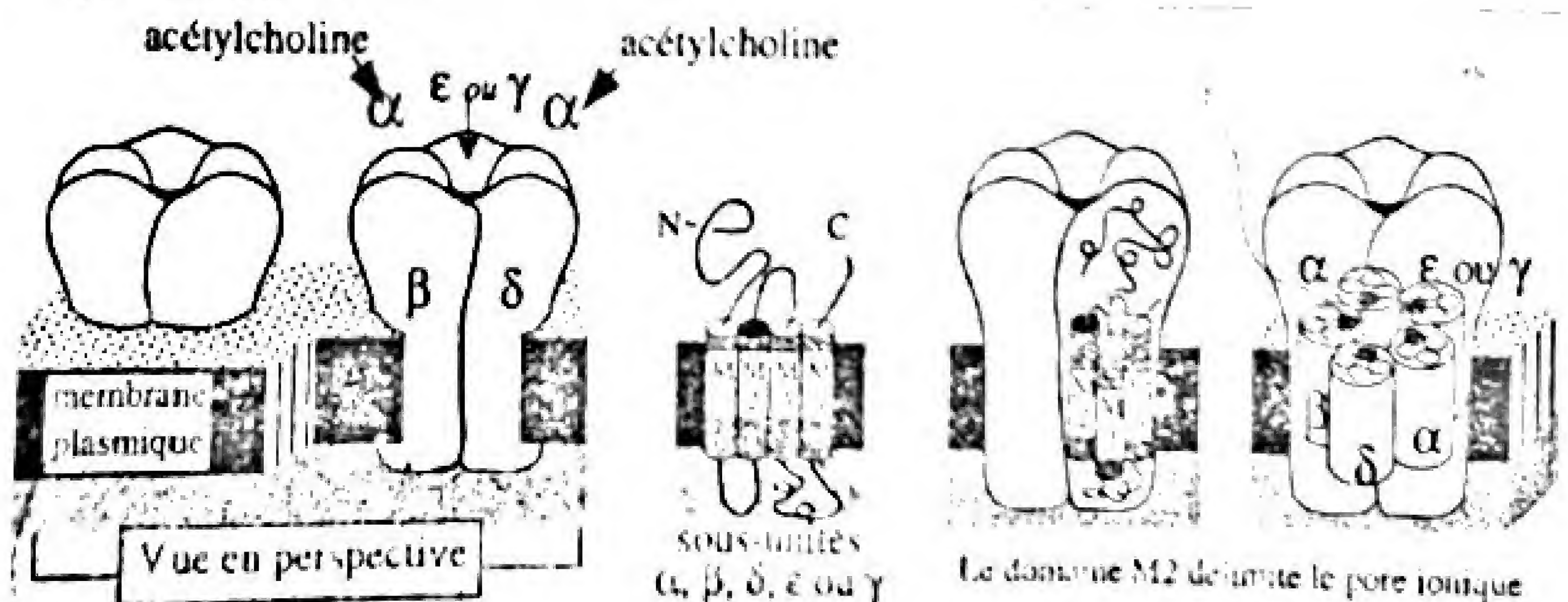
Type de canaux	Localisation	effets
canaux $Ca^{+2}$ Voltage dépendants	Terminaison nerveuse	entrée de $Ca^{+2}$ $\rightarrow$ exocytose de vésicules à Acétylcholine.
canaux $Na^{+}$ ligand- dépendant récepteur nicotinique à l'ACh	Membrane post. synaptique de la cellule musculaire	- Dépolarisation locale de la membrane musculaire post. synaptique par l'entrée de $Na^{+}$ - Activation de canaux $Na^{+}$ Voltage-dépendants.
canaux $Na^{+}$ Voltage dépendants	//	propagation du potentiel d'action ou de la dépolari- sation jusqu'aux Tubules T.
canaux $Ca^{+2}$ Voltage dépendant	base des tubules T	- entrée de $Ca^{+2}$ - Activation de canaux $Ca^{+2}$ ligands-dépendants
canaux $Ca^{+2}$ ligand dépendant	Membrane du réticulum sarco- plasmique (REL)	libération du $Ca^{+2}$ dans cytosol.

les variétés de canaux ioniques  
impliquées dans la Contraction musculaire





Ultrastructure de myofibrilles striées : La TRIADE.



Structure moléculaire du récepteur nicotinique à l'ACh



# LES RECEPTEURS MEMBRANAIRES

## QUELQUES MOLECULES DE SIGNALISATION ET REPONSES CELLULAIRES

TYPE DE RECEPTEUR ET VOIE DE SIGNALISATION		TISSU CIBLE	MOLECULES DE SIGNALISATION	REPONSES PRINCIPALES
GPCR	ADENYLATE CYCLASE (AMPc)	Muscle	X Adrenaline	Glycogénolyse
		Cœur	Adrenaline	Augmentation du rythme cardiaque
		Foie	X Glucagon	Glycogénolyse
		Rein	X Vasopressine	Réabsorption d'eau
		Tissu adipeux	Adrenaline, ACTH, glucagon	Dégradation des triglycérides
	PHOSPHOLIPASES INOSITOL	Foie	Vasopressine	Glycogénolyse
		Pancréas	Acétylcholine	Sécrétion d'amylase
		Muscles lisses	Acétylcholine	
		Paroi vasculaires	X Vasopressine	Contraction
		Plaquettes sanguines	Thrombine	Agrégation
RECEPTEURS ENZYMES CATALYTIQUES		Divers types cellulaires	EGF (facteur de croissance épidermique)	Prolifération cellulaire
			PDGF (facteurs de croissance dérivés des plaquettes sanguines)	Survie, croissance et prolifération cellulaire
			X Insuline	Glycogénèse et synthèse des protéines
		Neurones	NGF (facteur de croissance des nerfs)	Survie, croissance
RECEPTEURS CANAUX		Jonctions neuro-musculaires	X Acétylcholine	Contraction
		Tissu nerveux	GABA (Acide Gamma Amino Butyrique)	Inhibition de la neurotransmission